

**Gabriela Turcato**  
**Marisa Bettiol**  
**Cecilia Girard Bosch**  
**Cecilia Vescina**

*Sala Microbiología.*  
*Laboratorio Central.*  
*Hospital de Niños "Superiora*  
*Sor María Ludovica"*

✉ [turcato@yahoo.com.ar](mailto:turcato@yahoo.com.ar)

**Estreptococo  $\beta$  Hemolítico Grupo A en pacientes pediátricos. Análisis de la sensibilidad a los macrólidos.**  
**Group A  $\beta$  Hemolytic Streptococcus in pediatrics. Analysis of its sensitivity to macrolides.**

### Resumen

El *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta hemolítico grupo A) (*S. pyogenes*) es el microorganismo aislado más frecuentemente en las faringoamigdalitis bacterianas. No existen hasta el momento cepas resistentes a Penicilina, por lo tanto sigue siendo el antibiótico de elección para su tratamiento. En los últimos años se ha detectado un aumento de la resistencia a antibióticos de la familia de los macrólidos, tanto en nuestro país como en el resto del mundo. Debido a esta realidad decidimos vigilar qué ocurre con los aislamientos de *S. pyogenes* obtenidos de muestras de hisopados de fauces en nuestro hospital.

Se estudiaron 152 cepas entre mayo de 2002 y mayo de 2006. El cultivo y la identificación bioquímica se realizaron por la metodología convencional. Las pruebas de sensibilidad se ensayaron de acuerdo a las normas CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Se realizó antibiograma por difusión en agar Mueller-Hinton con 5% de sangre ovina, probándose penicilina, eritromicina y clindamicina.

Todos los aislamientos estudiados fueron sensibles a los antibióticos ensayados. Dado su bajo costo y su baja selección de resistencia en el resto de la flora oro-faríngea, la penicilina sigue siendo el antibiótico de elección para el tratamiento de las faringitis estreptocócicas.

**Palabras clave:** faringoamigdalitis, *Streptococcus pyogenes*, macrólidos.

### Abstract

*Streptococcus pyogenes* (Group A beta-hemolytic *Streptococcus*) (*S. pyogenes*) is the more frequently isolated microorganism in bacterial pharyngo-tonsillitis. Up to this moment, there are not penicillin-resistant strains, and therefore it is still the antibiotic selected for treatment. In the last years, an increase of antibio-

tic resistance has been detected for the macrolide family, both in our country and in the rest of the World. Thus, we decided the surveillance of *S. pyogenes* isolates from fauces swabs samples in our hospital. A total of 152 strains were studied between May 2002 and May 2006. The cultures and biochemical identification were carried out by conventional methods. Sensitivity tests were performed in accordance to the standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). A microbial sensitivity test by diffusion in Mueller-Hinton agar with 5% ovine blood was carried out, testing penicillin, erythromycin and clindamycin. All the isolates studied were sensitive to the antibiotics tested. Due to the low cost and low resistance selection in the remaining oropharyngeal flora, penicillin is still the antibiotic selected for the treatment of pharyngitis by *Streptococcus*.

**Key words:** pharyngitis, *Streptococcus pyogenes*, macrolides.

## Introducción

El laboratorio de microbiología juega un rol muy importante en el diagnóstico y manejo de pacientes con faringitis.

Las faringitis agudas en su gran mayoría obedecen a etiología viral. Entre los virus más frecuentemente involucrados están los rinovirus, coronavirus, adenovirus, virus herpes simples, parainfluenza e influenza.

*Streptococcus pyogenes* (estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A, según la clasificación de Lancefield, EBHGA) (*S. pyogenes*) es responsable del 15 al 30% de las faringoamigdalitis agudas en niños, y del 5 al 10% en adultos <sup>(1)</sup>. Es la bacteria productora de faringoamigdalitis más frecuente y, por lo tanto, susceptible de ser tratada con antimicrobianos.

Son varios los motivos para tratar con antibióticos una faringitis estreptocócica, entre ellos la prevención de la enfermedad reumática, las complicaciones de tipo supurativas (absceso periamigdalino, linfadenitis cervical o mastoiditis), la resolución rápida de los síntomas y la reducción de transmisión a contactos. También se ha visto un incremento en las infecciones invasivas productoras del llamado shock

tóxico estreptocócico, de elevada mortalidad.

El cultivo del hisopado faríngeo es el método estándar para detectar la presencia de *S. pyogenes*, ya que una muestra única tiene un 90 a 95% de sensibilidad para detectarlo, superando a los test inmunológicos rápidos que, si bien poseen una alta especificidad (97%) no ocurre lo mismo con la sensibilidad (73-79%), lo que los ubica en inferioridad de condiciones.

Hasta el momento no se han descrito en el mundo cepas resistentes a la penicilina, por lo tanto sigue siendo el antibiótico de elección para su tratamiento. Son varias sus ventajas: es de bajo costo, se tolera incluso en Pediatría (excepto para pacientes alérgicos), causa menor presión de mutantes resistentes a otros antibióticos de mayor espectro, y previene las complicaciones no supurativas. No ocurre lo mismo con los antibióticos del género de los macrólidos. Desde 1952, con la introducción de la eritromicina en el mercado farmacéutico la resistencia se comenzó a sentir, primero en las cepas de estafilococos y después en *S. pyogenes*. En los últimos años, el aumento en la resistencia a este tipo de antibióticos ha sido paralelo al consumo en todo el mundo <sup>(2-4)</sup>. Se han hecho estudios de resistencia en Chile con muestras ambulatorias de hisopados de fauces reportándose 5,4% a 12% de resistencia <sup>(5)</sup>. En Alemania la misma llegó a 13,7% en un estudio multicéntrico realizado entre los años 2000 y 2004 <sup>(6)</sup>.

En nuestro país, entre 1998 y 2000 la resistencia trepó de 0% a 9,9% <sup>(3)</sup>.

Anteriormente, entre los años 1996 y 1997 se estudiaron 60 cepas de EBHGA aisladas en este hospital, detectándose solamente un aislamiento resistente a eritromicina y clindamicina (1,7%) (método de difusión y CIM en medio sólido) <sup>(7)</sup>.

Actualmente, y dado que la resistencia a macrólidos ha superado niveles del 10% en varios países <sup>(1,2,8,9)</sup>, hemos decidido vigilar qué ocurre en nuestro hospital, qué porcentaje de resistencia a macrólidos se observa y, de ser así, qué mecanismos están involucrados. Conjuntamente con ello se vigiló la sensibilidad a la penicilina, antibiótico de elección para el tratamiento de faringoamigdalitis estreptocócica.

## Material y métodos

### Identificación

Se estudiaron 152 cepas de *S. pyogenes* aisladas de hisopados de fauces de pacientes con faringoamigdalitis, distribuidos de la siguiente forma: 44 en mayo de 2002, 48 en mayo de 2005, 27 en octubre de 2005 y 33 en mayo de 2006.

Los *S. pyogenes* aislados fueron identificados por la prueba de hemólisis en agar sangre de carnero (Bio Merieux Marcy l'Etoile, France), sensibilidad a bacitracina con discos comerciales (0.04IU, Britania) y pruebas de serotipificación por aglutinación con partículas de látex (Slidex Strepto-kit, Bio Merieux, Marcy l'Etoile, France) <sup>(10,11)</sup>.

### Pruebas de sensibilidad a los antibióticos

Las pruebas de sensibilidad fueron realizadas según normas CLSI.

Se estudió la sensibilidad a penicilina, eritromicina y clindamicina por difusión en placas de agar Mueller Hinton con 5% de sangre ovina (bio-Merieux, Marcy l'Etoile, France), y para 22 cepas se determinó la CIM (Concentración inhibitoria mínima) a penicilina en medio sólido (ver tabla 2H M7-MIC, Normas CLSI 2006).

El inóculo se realizó con una suspensión directa de la colonia equivalente a 0,5 de la escala de McFarland. La incubación se hizo a  $35 \pm 2^\circ \text{C}$  con 5% de  $\text{CO}_2$  durante 20-24 horas según normas CLSI año 2006 <sup>(12)</sup>. Se utilizó como control de calidad el *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619.

Según tabla 2H-M2 de difusión en disco se establece como sensible un halo para Clindamicina  $\geq 19$  mm, para Eritromicina  $\geq 21$  mm y para Penicilina  $\geq 24$  mm.

Para evaluar los mecanismos de resistencia a macrólidos se empleó el método de difusión de doble disco, usándose discos de Eritromicina (15ug) y Clindamicina (2ug) separados a 2 cm de distancia entre sí de centro a centro. Un achatamiento en el halo de inhibición de Clindamicina cerca del disco de Eritromicina (Dtest positivo) indica un mecanismo MLS B inducible (metilasa que afecta a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas). La resis-

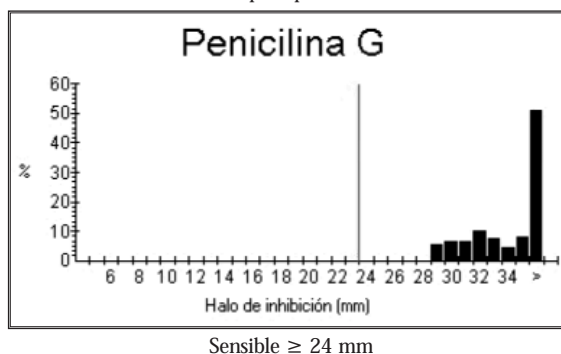
tencia a Eritromicina y Clindamicina se interpreta como un mecanismo MLS B constitutivo (dimetilación de RNA ribosomal) y la sensibilidad a Clindamicina acompañada de resistencia a Eritromicina se interpreta como mecanismo de eflujo (fenotipo M).

## Resultados

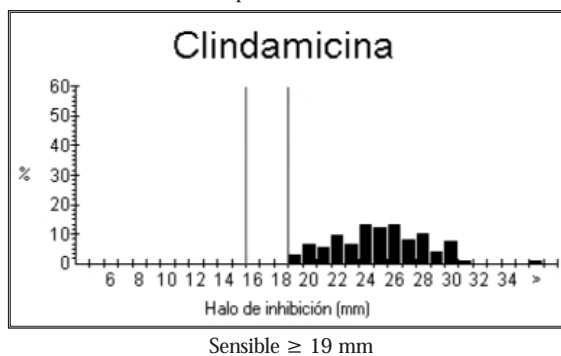
El 100% de las cepas estudiadas para todos los períodos fueron sensibles a penicilina, clindamicina y eritromicina.

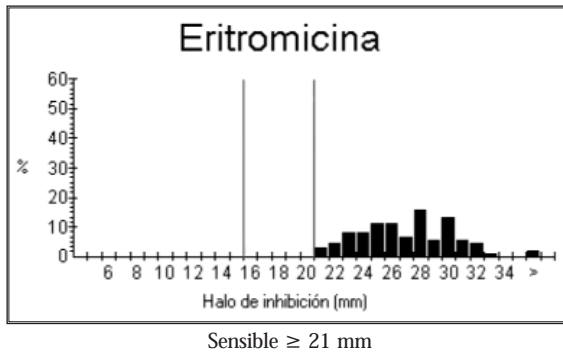
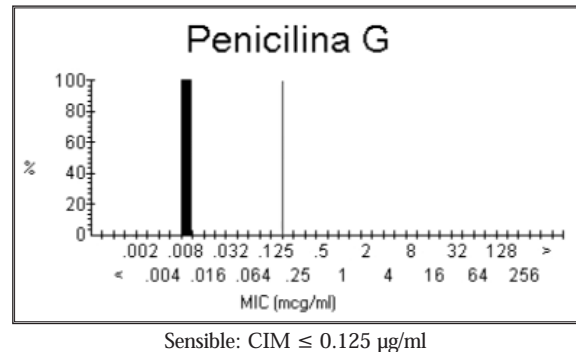
Los gráficos 1, 2 y 3 señalan la distribución de los halos de sensibilidad de los antibióticos estudiados. El gráfico 4 muestra la distribución de los valores de CIM a penicilina para 22 aislamientos. Las CIMs a penicilina fueron en todos los casos  $\leq 0.008 \mu\text{g/ml}$ . No se detectó ninguna cepa de *S. pyogenes* resistente a ninguno de los antibióticos probados.

**Gráfico 1.** Distribución porcentual de los halos de inhibición para penicilina n= 152



**Gráfico 2.** Distribución porcentual de los halos de inhibición para clindamicina n= 152



**Grafico 3.** Distribución porcentual de los halos de inhibición para Eritromicina n= 152**Grafico 4.** Distribución porcentual de los valores de CIM para Penicilina n= 22

## Discusión

*S. pyogenes* sigue siendo sensible a penicilina coincidentemente con los trabajos publicados hasta ahora en Argentina y el resto del mundo.

Si bien la resistencia a macrólidos se ha incrementado en varios países, y está demostrado que resulta coincidente con el consumo de los mismos, para el período y la población estudiada no se ha encontrado ninguna cepa resistentes a macrólidos.

## Bibliografía

1. Bourbeau P. Role of the Microbiology Laboratory in Diagnosis and Management of Pharyngitis. J Clin Microbiol 2003; 41:3467-3472.
2. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Martín JE. Pharmacoepidemiologia I. Analysis of Provincial Differences between Consumption of Macrolides and Rates of Erythromycin Resistance among *Streptococcus pyogenes* Isolates in Spain. J.Clin. Microbiol. 2002; 40:2959-1963.
3. Lopardo H, Hernández C, Vidal P. Resistencia de *Streptococcus pyogenes* a los antibióticos. Experiencia de once años en un hospital pediátrico de Buenos Aires. Acta Bioq Clin Lat 2004; 38:151-7.
4. Granizo Martínez J. J. Resistencia a penicilina y eritromicina de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* aislados de infección respiratoria adquirida de la comunidad en España

en 1986- 1999 y su relación con el consumo de betalactámicos y macrólidos. Rev Esp Quimioterap 2005;18: 83-85.

5. Braun S. Estudio microbiológico del tracto respiratorio superior. Rev. Chil. Infect. 2003; 20:193-198.
6. Reinert R, Lutticken R, Bryskier A, and Al-Lahham A. Macrolide -Resistance *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the Pediatric Population in Germany during 2000-2001. Antimicrob Agents Chemoter 2003; 47:489-493.
7. Vescina C, Jorge S, Altschuler M, Pellegrini P, Ramírez Gronda G. 1º Congreso Internacional de Infectología Clínica. (SADI-SADEBAC). Bs As, 15-18 de junio de 1997.
8. York Mary K, Gibbs L, Perdreau-Remington F, and Brooks G. Characterization of Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pyogenes* Isolates from the San Francisco Bay Area of Northern of California. J. Clin. Microbiol.1999; 37:1727-1731.
9. Byrogiannopoulos GA, Grivea IN, Fitoussi F, et al. High prevalence of erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Greek children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:1131.
10. Murray P. Manual of Clinical Microbiology. 8º Edition. Washington DC.2003,
11. Mac Faddin JF. Pruebas bioquímicas individuales Sección 1, En Mac Faddin JF. Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica. 3ª edición, Bs As, Ed. Médica Panamericana. 2003, p 3-8.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2006. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Approved standards M2-A7, 7ª ed., vol. 20. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Pa, Wayne. 2006. ♦